

超声造影定性及定量评价不同大小肾透明细胞癌

刘 龙 杜联芳 史秋生 李 凡 李 刚 高 峰 邵春娟 张 凡 贾 超

摘要 目的 定性及定量评价不同大小肾透明细胞癌(ccRCCs)超声造影特征。方法 回顾性分析 106 例 ccRCCs 患者超声造影图像,根据最大径将病灶分为≤4 cm 组 46 例、4~7 cm 组 40 例及>7 cm 组 20 例。定性分析癌灶造影剂到达时间、增强程度、灌注是否均匀,以及是否有环状高增强征象;定量分析癌灶及周围正常肾皮质峰值强度、上升时间、达峰时间、灌注速率、平均渡越时间及曲线下面积,组间比较上述参数。**结果** 三组达到时间、灌注是否均匀及环状高增强征象分布情况比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);癌灶内峰值强度及曲线下面积比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。≤4 cm 组癌灶与周围正常肾皮质定量参数比较差异均无统计学意义;在 4~7 cm 及>7 cm 组中,癌灶峰值强度及曲线下面积大于周围正常肾皮质,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 不同大小 ccRCCs 超声造影特征不同;超声造影可对 ccRCCs 进行定性和定量评价。

关键词 超声检查;造影剂;肾透明细胞癌
[中图分类号]R445.1;R737.11 [文献标识码]A

Qualitative and quantitative evaluation of different sizes of clear cell renal cell carcinomas by contrast-enhanced ultrasound

LIU Long, DU Lianfang, SHI Qiusheng, LI Fan, LI Gang, GAO Feng, SHAO Chunjuan, ZHANG Fan, JIA Chao
Department of Ultrasound, Shanghai General Hospital, Shanghai 201600, China

ABSTRACT Objective To evaluate qualitatively and quantitatively the contrast-enhanced ultrasound(CEUS) features of different sizes of clear cell renal cell carcinomas(ccRCCs).**Methods** The CEUS images of 106 ccRCCs were retrospectively evaluated.All tumors were divided into 3 groups according to tumor size:≤4 cm(46 cases), 4~7 cm(40 cases) and >7 cm(20 cases).The ultrasound contrast agent arrival time, peak enhancement degree, perfusion heterogeneity and the peritumoral hyperenhanced rim (PHR) were compared among groups by qualitative observation. Quantitative parameters including the maximum intensity(IMAX), rise time(RT), time to peak(TTP), wash in perfusion rate(WIR), mean transit time(mTT) and the area under the curve(AUC) were compared, and the peripheral renal cortex (PRC) within group and that of the tumor among groups.**Results** There were significant differences in the contrast agent arrival time, perfusion heterogeneity and the PHR detection among groups (all $P<0.01$). In quantitative analysis, IMAX and AUC values of the renal cell carcinomas were significantly different among groups (both $P<0.05$). All quantitative features showed no significant difference between the tumor and the PRC in the ≤4 cm group. In the 4~7 cm and >7 cm groups, IMAX and AUC were higher in the tumor than those in the PRC (both $P<0.05$).**Conclusion** The CEUS features of different sizes of ccRCCs are different, and qualitative and quantitative analysis can be used to evaluate ccRCC by CEUS.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Clear cell renal cell carcinoma

肾细胞癌占肾癌发病率的 90%,其中 70% 为肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)^[1]。其多因体检时由超声检查发现。新生血管在肿瘤生长过程中起关键作用,血管生成程度与肿瘤进展密切相关^[2]。超声造影技术通过注入超声造影剂了解肾脏血流灌注情况,由此推断 ccRCC 生长的超声造影特

征。本研究回顾性分析了 106 例 ccRCC 患者 106 个病灶的超声造影图像,旨在定性和定量评估不同大小 ccRCC 的超声造影特征。

资料与方法

一、研究对象

基金项目:国家自然科学基金项目(81571677)
作者单位:201600 上海市第一人民医院超声科

选取2016年1月至2018年9月我院经病理证实的106例ccRCC患者,其中男67例,女39例,年龄26~88岁,平均(57.64±11.09)岁;均为单发病灶,病灶最大径1.6~11.3 cm,平均(4.78±2.33)cm。根据病灶最大径将其分为三组:≤4 cm组46例,病灶最大径1.6~4.0 cm,平均(2.66±0.74)cm,应用弗尔曼(Fuhrman)分级Ⅰ级4例,Ⅱ级25例,Ⅲ级11例,Ⅳ级6例;4~7 cm组40例,病灶最大径4.1~6.8 cm,平均(5.37±0.77)cm, Fuhrman分级Ⅰ级2例,Ⅱ级18例,Ⅲ级14例,Ⅳ级6例;>7 cm组20例,病灶最大径7.2~11.3 cm,平均(8.49±1.17)cm, Fuhrman分级Ⅰ级1例,Ⅱ级3例,Ⅲ级11例,Ⅳ级5例。本研究经我院医学伦理委员会批准;所有患者超声造影检查前均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声造影检查:使用美国西门子 Acuson Sequoia 512 彩色多普勒超声诊断仪,4C1-S 凸阵探头,频率1~4 MHz;配有 CadencTM 对比度脉冲序列软件。患者取侧卧或俯卧位,先行常规超声检查,然后进入超声造影检查程序。SonoVue(意大利 Bracco 公司)为无菌冻干粉末,使用时向粉末中加入5 ml 生理盐水,充分振荡混匀后,得到含六氟化硫微泡的白色乳状混悬液,抽取1.2 ml 予以静脉团注,随之用10 ml 生理盐水快速冲管。注射造影剂同时启动计时器,动态观察整个造影过程,并存入仪器硬盘。至造影剂完全消退持续观察造影过程约4~5 min。

2. 定性评估超声造影图像:由两名超声医师(至少3年腹部超声造影经验)分别对ccRCC 超声造影动态图像进行分析。若结论不一或分析结果不确定时协商解决。定性分析指标:①达到时间,包括快进(病灶内造影剂显影快于周围正常肾皮质)、同进(病灶与周围肾皮质同步显影)及慢进(肿瘤内造影剂显影慢于周围肾皮质);②增强程度,包括高增强(肿瘤显影达高峰时强度高于周围肾皮质)、等增强(肿瘤显影达高峰时强度与周围肾皮质相同或相似)及低增强(肿瘤显影达高峰时强度低于周围肾皮质);③灌注是否均

匀;④是否有环状高增强(PHR)征象。PHR定义为超声造影过程中肾癌周边环状增强现象,环状增强程度明显高于肿瘤内部及周围正常肾皮质^[3]。

3. 定量分析ccRCC造影剂灌注过程:将超声造影检查后DICOM格式视频文件导入SonoLiver软件(TomTec,德国)。首先,将两个感兴趣区(深度相同或相似)分别置于肾肿瘤内部及周围正常肾皮质,肿瘤内部取样应避开粗大血管和坏死区。以感兴趣区内造影剂微泡到达时间为起点,启动软件分析后可获得两个感兴趣区的时间-强度曲线。定量参数包括:峰值强度(IMAX)、上升时间(RT)、达峰时间(TTP)、灌注速率(WIR)、平均渡越时间(mTT)及曲线下面积(AUC)。

三、统计学处理

应用SPSS 14.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,定性指标的组间比较行H检验(Kruskal-Wallis法)或Mann-Whitney U检验;ccRCC定量参数的组间比较行非参数秩和检验(Kruskal-Wallis H检验);癌灶与周围正常肾皮质定量参数比较行配对t检验或非参数秩和检验(Wilcoxon检验)。P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、三组ccRCC 超声造影特征定性分析

三组达到时间、灌注是否均匀及PHR征象分布情况比较差异均有统计学意义(均P<0.01);增强程度比较差异无统计学意义。见表1和图1~3。

二、三组ccRCC 超声造影定量参数比较

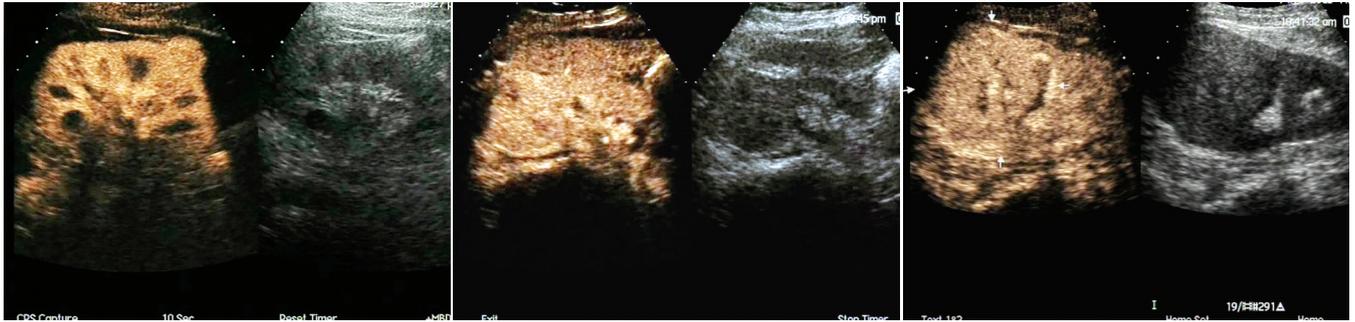
1. ccRCC定量参数组间比较:三组IMAX和AUC值比较差异均有统计学意义(P=0.03、0.04);RT、TTP、WIR及mTT比较差异均无统计学意义。见表2和图4~6。

2. 癌灶与周围正常肾皮质之间定量参数比较:在≤4 cm组中,癌灶与周围正常肾皮质各定量参数比较差异均无统计学意义。在4~7 cm和>7 cm组中,癌灶IMAX、AUC值大于周围正常肾皮质,差异均有统计学意义(P=0.02、0.03、0.01、0.03);RT、TTP、WIR及mTT比较差异均无统计学意义。见表2和图4~6。

表1 三组ccRCC 超声造影特征

组别	达到时间			增强程度			灌注是否均匀		PHR征象	
	快进	同进	慢进	高增强	等增强	低增强	不均匀	均匀	有	无
≤4 cm组(46)	6	15	25	10	28	8	29	17	13	33
4~7 cm组(40)	7	19	14	17	17	6	38	2	28	12
>7 cm组(20)	13	2	5	10	7	3	20	0	18	2
χ^2/Z 值	13.09			4.31			-3.13		-4.58	
P值	0.001			0.120			0.002		0.000	

PHR:环状高增强



左肾下段 ccRCC, 最大径 3.1 cm, 超声造影表现为同进、等增强、均匀增强
右肾上段 ccRCC, 最大径 6.5 cm, 超声造影表现为快进、高增强、不均匀增强、PHR 征象
右肾上段 ccRCC, 最大径 8.4 cm, 超声造影表现为快进、高增强、不均匀增强、PHR 征象

图1 ≤4 cm 组 ccRCC 超声造影图

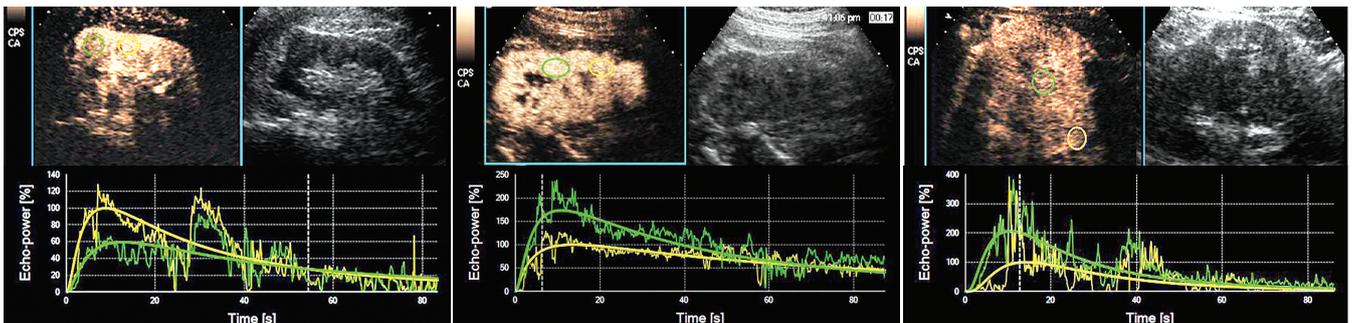
图2 4~7 cm 组 ccRCC 超声造影图

图3 >7 cm ccRCC 超声造影图

表2 三组 ccRCC 超声造影定量参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IMAX (a.u.%)	RT(s)	TTP(s)	WIR(a.u.%s ⁻¹)	mTT(s)	AUC(a.u.)
≤4 cm 组						
周围正常肾皮质	100	8.50±4.77	8.66±4.52	14.86±7.22	73.18±87.86	3989.13±1312.80
癌灶	95.71±57.05	9.15±4.31	10.11±4.29	12.22±8.83	83.23±98.02	3664.43±2865.05
4~7 cm 组						
周围正常肾皮质	100	9.76±5.97	10.16±6.74	12.86±5.49	108.24±94.16	4705.14±1015.17
癌灶	149.98±131.81*	9.89±4.00	10.10±4.17	18.06±17.84	95.60±109.07	6774.32±1298.81*
>7 cm 组						
周围正常肾皮质	100	9.21±3.27	11.13±4.79	16.91±11.20	87.63±108.09	4458.83±1324.51
癌灶	153.96±84.88*	8.30±4.01	9.22±4.55	15.11±5.72	93.37±100.02	6929.62±1037.09*
P 值	0.03	0.31	0.25	0.13	0.86	0.04

与周围正常肾皮质比较, *P<0.05。IMAX: 峰值强度; RT: 上升时间; TTP: 达峰时间; WIR: 灌注速率; mTT: 平均渡越时间; AUC: 曲线下面积



右肾上段 ccRCC, 最大径 3.4 cm, 癌灶内(绿色) IMX 低于周围正常肾皮质(黄色), WIR 慢于周围正常肾皮质
左肾上段 ccRCC, 最大径 5.6 cm, 癌灶内感兴趣区(绿色) IMX 高于周围正常肾皮质(黄色), WIR 快于周围正常肾皮质
左肾上段 ccRCC, 最大径 8.6 cm, 癌灶内感兴趣区(绿色) IMX 高于周围正常肾皮质(黄色), WIR 快于周围正常肾皮质

图4 ≤4 cm 组 ccRCC 时间-强度曲线图

图5 4~7 cm 组 ccRCC 时间-强度曲线图

图6 >7 cm 组 ccRCC 时间-强度曲线图

讨 论

一、定性评价 ccRCC 超声造影特征

通过肉眼观察可定性评价 ccRCC 超声造影特征, 此法简便、易行, 目前广泛用于临床。本研究发现在不同时间在 ccRCC 不同大小组间分布差异有统计学意义(P<0.05), 肿瘤体积越大, “快进”肿瘤所占比例越大。“快进”在≤4 cm、4~7 cm 组及>7 cm 组中检出率分

别为 13.0% (6/46)、17.5% (7/40)、65.0% (13/20); “慢进”更多见于≤4 cm 肾癌, 占 54.3% (25/46)。“快进”可能与较大的 ccRCC 分化差, 肿瘤间质成分少, 血管密度大, 血管内径大有关; “慢进”可能与肿瘤内间质成分较多、血管密度低, 血管内径小且管壁缺乏弹性纤维有关^[4]。本研究组间增强程度分布差异无统计学意义, 与李淑兰等^[5]研究结果一致。本研究“等增强”及“高增强”肿瘤所占比例为 84.0% (89/106), 与蒋珺等^[6]

研究结果相似。由此反映,ccRCC主要为富血供肿瘤,超声造影时主要表现为等增强及高增强^[7]。

本研究不均匀灌注情况组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。此征象在 >7 cm组中达100%(20/20),在4~7 cm组中占95%(38/40),而在 ≤ 4 cm组病灶中占63.0%(29/46)。可见随着ccRCC增大,更多表现为不均匀灌注,与李淑兰等^[5]研究结果相似。在李淑兰等^[5]研究中,超声造影显示T1a、T1b、T2~T3期ccRCC肿瘤内坏死率分别为79.5%、96.0%、100%。不均匀灌注的病理基础为出血、坏死及囊性变,且这些特征与肿瘤大小有关。小肿瘤生长缓慢,肿瘤内部变性坏死少见,随着肿瘤生长,其血供不能满足肿瘤生长需求,造成肿瘤内相对缺血而出现变性、坏死及囊性变。

本研究显示PHR征象组间分布差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤直径越大,PHR检出率越高, >7 cm组中检出率最高,达90.0%(18/20),而 ≤ 4 cm组中占28.3%(13/46),与Xu等^[8]研究结果相似;与李淑兰等^[5]研究认为T1b期假包膜显示率大于T1a期及T2~T3期则不同,可能与PHR无统一定义有关。本研究中只要肿瘤周边可观察到环状高增强征象即定义为PHR;其次,PHR并不等同于病理学上的假包膜。笔者前期研究^[9-10]结果显示,尽管PHR诊断肾癌有较高的特异性,但PHR与假包膜并无直接相关性,PHR检出的病理基础是肾癌周边存在丰富的血管成分;而假包膜为肾癌周边受压的肾实质及纤维组织成分。

二、ccRCC定量分析

本研究使用SonoLiver软件定量分析癌灶内部及PRC内造影剂灌注,各组IMAX及AUC值比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。本研究中周围正常肾皮质的IMAX值为100%,癌灶分析区的IMAX为其与参考区的比值。AUC可稳定地反映肿瘤内部血流灌注量的变化,IMAX则反映的是微泡灌注达到平衡状态的情况,IMAX和AUC分别从灌注的峰值及整个灌注过程反映了组织的血流灌注量^[11]。本研究对癌灶与周围正常肾皮质间参数进行比较发现,在4~7 cm组和 >7 cm组中,癌灶与周围正常肾皮质IMAX及AUC比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。分析原因可能与ccRCC增大,血管生成增多,病灶内血容量增加有关。

本研究中,RT、TTP、WIR及mTT指标在组间及组内比较差异均无统计学意义。RT、TTP、WIR反映的是ccRCC内造影剂灌注的快慢,RT和TTP越短、WIR越

大,造影剂灌注越快,反之越慢。由于ccRCC大多为富血供占位,造影剂灌注速率较快,因此各组间灌注参数比较差异无统计学意义。mTT为病灶从开始增强至峰值强度下降一半所需时间,与病灶内造影剂廓清快慢相关。既往研究^[12]显示ccRCC超声造影时既可表现为“快退”,也可表现为“慢退”。“快退”与肿瘤内部血管管径粗大、血管密度高及淋巴网丰富有关;“慢退”与肿瘤内血管管径细小、血管密度低、缺乏淋巴回流有关。

综上所述,超声造影可对ccRCC进行定性和定量分析,且ccRCC不同大小时超声造影增强特征不同,随着肿瘤增大,“快进”、“不均匀灌注”、“PHR征象”检出率增加;定量参数IMAX及AUC值增大。本研究样本量有限,该结论仍需扩大样本量及经多中心、前瞻性研究加以证实。

参考文献

- [1] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(3): 519-530.
- [2] Stock K, Kübler H, Maurer T, et al. CEUS-diagnosis of solid renal tumors [J]. *Radiologe*, 2018, 58(6): 553-562.
- [3] Mukherjee S, Patra CR. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(25): 12444-12470.
- [4] 魏淑萍,傅宁华,杨斌,等.高增强肾透明细胞癌的超声造影特点分析[J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(5): 295-298.
- [5] 李淑兰,张学兰,周祖邦,等.肾透明细胞癌常规超声和超声造影特征及其与病理分化程度的相关性[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(6): 534-537.
- [6] 蒋珺,陈亚青,周永昌.不同大小肾透明细胞癌的超声造影声像图特征[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2008, 5(2): 295-302.
- [7] Jiang J, Chen Y, Zhou Y, et al. Clear cell renal cell carcinoma: contrast-enhanced ultrasound features relation to tumor size [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(1): 162-167.
- [8] Xu ZF, Xu HX, Xie XY, et al. Renal cell carcinoma: real-time contrast-enhanced ultrasound findings [J]. *Abdom Imaging*, 2010, 35(6): 750-756.
- [9] 刘龙,杜联芳,李凡,等.超声造影环状高增强征象诊断肾癌的特异性分析[J]. *临床超声医学杂志*, 2012, 14(9): 603-605.
- [10] 刘龙,杜联芳,贾晓.肾细胞癌超声造影环状高增强的临床价值及病理基础[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2011, 8(5): 384-388.
- [11] Lassau N, Chebil M, Chami L, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment [J]. *Target Oncol*, 2010, 5(1): 53-58.
- [12] 周祖邦,谢金会,李淑兰,等.超声造影对不同分期肾透明细胞癌诊断价值探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(11): 997-999.

(收稿日期:2019-03-08)